

Conjuntos y sistemas neutrosóficos, vol. 70, 2024

University of New Mexico



Impacto de la altitud en la expresión génica y adaptaciones genéticas en poblaciones de Ambato, Ecuador.Un análisis a traves de la La Hipótesis Plitogénica.

[1]Dra. Sara Meneses Álvarez. https://orcid.org/0009-0008-0563-1406, [2]Dra. Maydolis Cardet Escalona.

[1]Pontificia Universidad Catolica de Ecuador, sede Ambato, smenesesalvarez@yahoo.com

[2]Pontificia Universidad Catolica de Ecuador, sede Ambato, maydolisCardet611@gmail.com

Abstract.

La investigación aborda un desafío clave en la genética evolutiva: determinar cómo la altitud de Ambato, Ecuador, a 2,500 metros sobre el nivel del mar, moldea la expresión génica y las adaptaciones genéticas en su población mestiza. Se plantea la pregunta de cómo la hipoxia crónica influye en genes como HIF1A y EPAS1, y si estas adaptaciones afectan la susceptibilidad a enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Este problema es crucial, dado que las poblaciones andinas enfrentan condiciones ambientales únicas que podrían modular su salud. La relevancia del tema radica en su capacidad para informar estrategias de medicina personalizada en regiones de altura, donde las enfermedades crónicas representan una carga creciente. Además, Ambato, con su mezcla genética amerindia, europea y africana, ofrece un modelo ideal para explorar estas dinámicas. Aunque estudios previos han identificado adaptaciones genéticas en poblaciones indígenas de gran altitud, la literatura carece de enfoques que integren la incertidumbre y la complejidad de poblaciones mestizas urbanas. Para llenar esta brecha, el estudio emplea la Hipótesis Plitogénica, un marco matemático que modela contradicciones y ambigüedades en datos genéticos y clínicos, complementado con técnicas de transcriptómica (RNA-Seq) y encuestas sobre estilo de vida. Los resultados revelan una sobreexpresión significativa de HIF1A y EPAS1 en Ambato frente a Guayaquil, junto con SNPs de riesgo que incrementan la vulnerabilidad cardiovascular. Este trabajo introduce una metodología innovadora que enriquece la genética poblacional y propone intervenciones de salud pública, como programas de detección cardiovascular y educación nutricional, adaptados al contexto andino, contribuyendo así al avance del conocimiento y a la mejora de la salud en comunidades de altura.

Palabras Clave: Altitud, Expresión Génica, Adaptaciones Genéticas, Ambato, Hipoxia, HIF1A, EPAS1, Hipótesis, Lógicas Multivaluadas, Estadística Plitogénica .

1. Introducción

La altitud, un factor ambiental distintivo de las regiones andinas, ejerce una influencia significativa en la biología humana, modelando la expresión génica y fomentando adaptaciones genéticas únicas.

Este estudio se centra en explorar cómo la altitud de Ambato, Ecuador, situada a 2,500 metros sobre el nivel del mar, afecta los perfiles de expresión génica en genes relacionados con la respuesta hipóxica, como HIF1A y EPAS1, y en identificar marcadores genéticos de adaptación en su población mestiza. La importancia de esta investigación radica en su capacidad para esclarecer los mecanismos moleculares que permiten a las poblaciones andinas prosperar en entornos de baja presión de oxígeno, con implicaciones para la salud pública y la medicina personalizada [1]. Ambato, con su mezcla genética de ascendencias amerindia, europea y africana, ofrece un escenario excepcional para investigar estas dinámicas, contribuyendo al entendimiento de la genética evolutiva en contextos modernos.

A lo largo de la historia, las poblaciones que habitan grandes altitudes han desarrollado adaptaciones fisiológicas y genéticas para enfrentar la hipoxia crónica. Estudios en comunidades indígenas andinas, como los quechuas, han identificado variantes en genes como EPAS1 que mejoran la eficiencia del uso de oxígeno [2]. Sin embargo, en poblaciones mestizas urbanas, donde la diversidad genética es mayor, estas adaptaciones son menos comprendidas. La transición hacia estilos de vida sedentarios y dietas ricas en carbohidratos en ciudades como Ambato puede interactuar con estas adaptaciones, potencialmente aumentando el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares [3]. Este contexto histórico y contemporáneo subraya la necesidad de investigaciones que integren factores genéticos y ambientales. El problema central que este estudio aborda es la escasez de datos sobre cómo la altitud de Ambato modula la expresión génica y las adaptaciones genéticas en una población mestiza, y cómo estas se relacionan con la salud. Aunque investigaciones previas han documentado adaptaciones en poblaciones indígenas de gran altitud, los estudios en comunidades urbanas heterogéneas son limitados [4]. La pregunta que guía esta investigación es: ¿cómo influye la altitud de Ambato en la expresión génica de genes hipóxicos y en los marcadores genéticos de adaptación, y qué impacto tienen estos en la susceptibilidad a enfermedades metabólicas y cardiovasculares, considerando la incertidumbre modelada por la Hipótesis Plitogénica?

La altitud no solo plantea desafíos fisiológicos, sino que también interactúa con factores socioeconómicos y de estilo de vida. En Ambato, el acceso limitado a servicios de salud y los patrones dietéticos modernos pueden exacerbar los riesgos asociados con la hipoxia crónica, como la hipertensión pulmonar [5]. La población mestiza, con su rica diversidad genética, presenta una oportunidad única para estudiar cómo la mezcla de ascendencias modula las respuestas genómicas al estrés ambiental. Esta complejidad requiere enfoques analíticos avanzados que capturen las contradicciones y ambigüedades inherentes a los datos biológicos. La Hipótesis Plitogénica, utilizada en este estudio, ofrece un marco innovador para modelar la incertidumbre y las contradicciones en la expresión génica y las asociaciones clínicas. A diferencia de los métodos tradicionales, que asumen linealidad en las relaciones genético-ambientales, este enfoque permite integrar múltiples perspectivas y grados de oposición, proporcionando una visión más holística [6]. Combinada con técnicas de transcriptómica como RNA-Seq, esta metodología promete desentrañar las dinámicas genéticas en Ambato con mayor precisión. La infraestructura de investigación en Ambato, respaldada por la Pontificia Universidad Catolica de Ecuador, sede Ambato y el Centro de Genética Médica (CEGEMED), facilita la recolección de datos genómicos y clínicos [7]. Estas colaboraciones son fundamentales para generar conocimiento que sea relevante tanto a nivel local como global. La integración de datos genéticos con factores contextuales, como la dieta y el acceso a salud, es esencial para desarrollar estrategias de prevención adaptadas a la realidad andina.

Las implicaciones de este estudio trascienden la ciencia básica, ya que las adaptaciones genéticas a la altitud pueden influir en la prevalencia de enfermedades crónicas. Por ejemplo, variantes que confieren ventajas en entornos hipóxicos podrían incrementar el riesgo cardiovascular en contextos urbanos [8]. Este trabajo busca no solo caracterizar estas adaptaciones, sino también proponer aplicaciones

prácticas para la salud pública en comunidades de altura. Los objetivos de esta investigación son: primero, determinar los perfiles de expresión génica en genes hipóxicos (HIF1A, EPAS1) en la población de Ambato comparada con una de menor altitud; segundo, identificar marcadores genéticos de adaptación a la altitud; y tercero, evaluar la relación entre estas adaptaciones y el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, utilizando la Hipótesis Plitogénica para modelar incertidumbre. Estos objetivos, alineados con la pregunta de investigación, guían un análisis que combina genética, salud pública y enfoques matemáticos avanzados.

2. Prelininarios

2.1. **Expresión Génica Y Adaptaciones Genéticas.**

La expresión génica y las adaptaciones genéticas constituyen pilares fundamentales para comprender cómo los organismos responden a entornos desafiantes, desde altitudes extremas hasta cambios climáticos. La expresión génica, el proceso mediante el cual la información codificada en el ADN se traduce en proteínas funcionales, es altamente dinámica y sensible a factores ambientales [9]. Las adaptaciones genéticas, por su parte, reflejan cambios heredables en el genoma que confieren ventajas en contextos específicos, moldeados por la selección natural. Este tema es crucial porque desentraña los mecanismos moleculares que permiten la supervivencia y la resiliencia, con aplicaciones que van desde la medicina personalizada hasta la conservación de especies. Históricamente, los estudios sobre adaptaciones genéticas se han centrado en poblaciones expuestas a condiciones extremas, como las comunidades andinas adaptadas a la hipoxia. Genes como EPAS1 y HIF1A han sido identificados como clave en la regulación de la respuesta al bajo oxígeno, mostrando variaciones alélicas que mejoran la eficiencia metabólica [10]. Sin embargo, la expresión génica, influenciada por factores epigenéticos y ambientales, introduce una capa adicional de complejidad. En poblaciones mestizas, como las de Ambato, Ecuador, la interacción entre diversidad genética y entornos modernos amplifica la relevancia de estos procesos [11]. Esta convergencia de biología y contexto subraya la necesidad de enfoques integrales.

La expresión génica no es un fenómeno estático; responde rápidamente a estímulos como la altitud, la dieta o el estrés. Por ejemplo, en regiones de gran altitud, genes hipóxicos se sobreexpresan para optimizar el transporte de oxígeno, pero estas adaptaciones pueden tener costos, como un mayor riesgo cardiovascular [12]. La plasticidad de la expresión génica permite a los organismos ajustarse a corto plazo, mientras que las adaptaciones genéticas ofrecen soluciones a largo plazo. Esta dualidad es fascinante, pero plantea desafíos para predecir los resultados en poblaciones heterogéneas. Un aspecto crítico es la interacción entre genética y ambiente. En poblaciones andinas, las variantes genéticas que favorecen la supervivencia en hipoxia pueden interactuar con dietas ricas en carbohidratos, comunes en entornos urbanos, aumentando la susceptibilidad a enfermedades metabólicas [13]. La expresión génica actúa como un mediador, amplificando o mitigando estos riesgos según las condiciones externas. Este interplay destaca la importancia de estudiar poblaciones en su contexto ecológico y cultural, en lugar de asumir uniformidad en las respuestas biológicas.

Desde un punto de vista metodológico, los avances en transcriptómica, como RNA-Seq, han revolucionado el estudio de la expresión génica, permitiendo mapear miles de genes simultáneamente [14]. Sin embargo, analizar adaptaciones genéticas requiere integrar datos genómicos, epigenéticos y clínicos, un desafío que demanda enfoques interdisciplinarios. Técnicas como la Hipótesis Plitogénica, que modela contradicciones y ambigüedades, ofrecen una vía para abordar la incertidumbre inherente a estos datos [15]. Estas herramientas son esenciales para capturar la complejidad de las poblaciones mestizas. La valoración de este campo debe reconocer su potencial para transformar la medicina. Comprender cómo la expresión génica y las adaptaciones genéticas modulan la salud puede guiar in-

tervenciones personalizadas, especialmente en comunidades vulnerables como las andinas, donde las enfermedades cardiovasculares son prevalentes [16]. Por ejemplo, identificar SNPs de riesgo en genes hipóxicos podría informar programas de detección temprana, mientras que ajustar la expresión génica mediante cambios en el estilo de vida podría mitigar riesgos metabólicos.

No obstante, el estudio de la expresión génica y las adaptaciones genéticas enfrenta limitaciones. La variabilidad interindividual, influenciada por la epigenética y los factores ambientales, complica la generalización de los hallazgos [17]. Además, las poblaciones mestizas, con su rica diversidad genética, requieren muestras grandes para detectar señales significativas. Los enfoques tradicionales, que ignoran la incertidumbre, pueden subestimar estas complejidades, lo que resalta la necesidad de metodologías avanzadas.

La relevancia práctica de este campo se extiende más allá de la salud humana. En ecología, comprender las adaptaciones genéticas de especies frente al cambio climático puede informar estrategias de conservación [18]. En agricultura, manipular la expresión génica podría mejorar la resistencia de cultivos a condiciones extremas. Estas aplicaciones interdisciplinarias demuestran que el estudio de la expresión génica y las adaptaciones genéticas trasciende la biología, impactando múltiples sectores. Un desafío persistente es la comunicación de estos hallazgos a comunidades no científicas. Las adaptaciones genéticas, aunque fascinantes, pueden ser malinterpretadas, llevando a narrativas simplistas sobre "superioridad" genética. Es crucial educar al público sobre la interacción entre genes y ambiente, promoviendo una visión matizada que evite estigmas [19]. Las campañas de divulgación deben enfatizar que las adaptaciones son respuestas a contextos específicos, no indicadores de valor intrínseco.

En conclusión, la expresión génica y las adaptaciones genéticas son campos vibrantes que iluminan la capacidad de los organismos para adaptarse y prosperar. Su estudio requiere integrar avances tecnológicos, enfoques matemáticos y sensibilidad cultural. Al abordar las complejidades de poblaciones como las de Ambato, esta investigación no solo enriquece el conocimiento científico, sino que también ofrece soluciones prácticas para desafíos globales, desde la salud hasta la sostenibilidad.

2.2. Probabilidad Plitogénica

Los datos neutrosóficos (o indeterminados) se caracterizan por su vaguedad inherente, falta de claridad, carácter incompleto, incógnitas parciales e información contradictoria [20]. Los datos se pueden clasificar como cuantitativos (métricos), cualitativos (categóricos) o una combinación de ambos. Los datos de variables plitogénicas [21] describen las conexiones o correlaciones entre variables neutrosóficas. Una variable neutrosófica [22,23], que puede ser una función u operador, trata datos neutrosóficos en sus argumentos, sus valores o ambos. Los problemas complejos a menudo requieren múltiples mediciones y observaciones debido a su naturaleza multidimensional, como las medidas necesarias en las investigaciones científicas. Las variables neutrosóficas pueden exhibir dependencia, independencia, dependencia parcial, independencia parcial o indeterminación parcial como en la ciencia [24].

Un Conjunto Plitogénico [20, 21] es un conjunto no vacío Pcuyos elementos dentro del dominio del discurso $U(P \subseteq U)$ se caracterizan por uno o más atributos $A_1, A_2, \cdots, A_m$, donde m es al menos 1. donde cada atributo puede tener un conjunto de valores posibles dentro del espectro Sde valores (estados), tal que Spuede ser un conjunto finito, infinito, discreto, continuo, abierto o cerrado.

Cada elemento $x \in P$se caracteriza por todos los valores posibles de los atributos que se encuentran dentro del conjunto $V = \{v_1, v_2, \cdots, v_n \}$. El valor de un atributo tiene un grado de pertenencia $d(x, v)$a

[1]Dra. Sara Meneses Álvarez. https://orcid.org/0009-0008-0563-1406: Impacto de la altitud en la expresión génica y adaptaciones genéticas en poblaciones de Ambato, Ecuador.Un análisis a traves de la La Hipótesis Plitogénica.

un elemento $x$del conjunto.P, basándose en un criterio específico . El grado de pertenencia puede ser difuso, intuicionista difuso o neutrosófico, entre otros [22] .

Eso significa,

$$\forall x \in P, d: P \times V \rightarrow \mathcal{P}([0,1]^z) \quad (1)$$

Dónde$d(x, v) \subseteq [0,1]^z$ y $\mathcal{P}([0,1]^z)$es el conjunto potencia de $[0,1]^z$.$z = 1$ (el grado difuso de pertenencia), $z = 2$(el grado difuso de pertenencia intuicionista) o $z = 3$ (el grado neutrosófico de pertenencia).

plitogénica [23], derivada del análisis de variables plitogénicas , representa una probabilidad multidimensional (" plitho " que significa "muchos" y sinónimo de "multi"). Se puede considerar una probabilidad compuesta de subprobabilidades, donde cada subprobabilidad describe el comportamiento de una variable específica. Se supone que el evento bajo estudio está influenciado por una o más variables, cada una representada por una función de distribución de probabilidad (densidad) (PDF).

Considere un evento E en un espacio de probabilidad dado, ya sea clásico o neutrosófico, determinado por $n \geq 2$variables. $v_1, v_2, \ldots, v_n$, denotado como $E(v_1, v_2, \ldots, v_n)$. La probabilidad multivariada de que ocurra el evento E, denominada MVP (E), se basa en múltiples probabilidades. Específicamente, depende de la probabilidad de que ocurra el evento E con respecto a cada variable: $P1(E(v_1))$para variable v_1 , $P2(E(v_2))$ para variable v_2 , etc. Por tanto, $MVP(E(v_1, v_2, \ldots, v_n))$ se representa como $(P1(E(v_1)), P2(E(v_2)), \ldots, Pn(E(v_n)))$. Las variables $v_1, v_2, \ldots, v_n$, y las probabilidades $P_1, P_2, \ldots, P_n$, pueden ser clásicas o tener algún grado de indeterminación [24].

Para realizar la transición de probabilidad neutrosófica plitogénica (PNP) a probabilidad neutrosófica univariada UNP, empleamos el operador de conjunción [25]:

$$UNP(v_1, v_2, \ldots, v_n) = v_1 \wedge_{i=1}^{n} v_n \quad (2)$$

$\wedge$ En este contexto, se trata de una conjunción neutrosófica (t-norma). si tomamos$\wedge_p$ como la conjunción plitogénica entre probabilidades del tipo PNP, donde $(T_A, I_A, F_A) \wedge_p (T_B, I_B, F_B) = (T_A \wedge T_B, I_A \vee I_B, F_A \vee F_B)$, tal que $\wedge$es la t-norma mínima de lógica difusa y $\vee$la t-norma máxima [26, 27].

a. Formule la hipótesis

Comience estableciendo explícitamente la hipótesis que pretende examinar. Asegúrese de que indique una relación de causa y efecto entre las variables. Por ejemplo, "Un mayor tiempo de estudio conduce a puntuaciones más altas en los exámenes".

b. Identificar variables clave

Identifique la variable independiente, que es la causa, y la variable dependiente, que es el efecto, en su hipótesis. Esto ayuda a dirigir sus consultas de investigación hacia la relación exacta a investigar.

c. Formular preguntas de investigación específicas

Divida la hipótesis en preguntas de investigación precisas formuladas como "¿X causa Y?" Esto permite un examen exhaustivo y centrado de la correlación postulada.

d. Realizar análisis de sentimiento sobre la literatura científica.

Para realizar un análisis de sentimiento en un trabajo de investigación y cuantificar las ocurrencias de "Sí", "Posibilidad/Indeterminación" y "No", se necesita una herramienta de análisis de sentimiento para declaraciones científicas. En este caso, utilizamos algoritmos de Consensus Meter para categorizar las afirmaciones en tres grupos distintos: Positivo (afirmativo), Indeterminado (posibilidad o indeterminación) y Negativo (negativo).

e. Formular hipótesis probabilísticas neutrosóficas

Determine las razones de cada categoría para construir la hipótesis de probabilidad neutrosófica (T, I, F), donde T denota el valor de verdad, I representa la indeterminación y F indica la falsedad.

f. Calcular la probabilidad neutrosófica plitogénica (PNP)

Al utilizar las probabilidades neutrosóficas asignadas a cada pregunta, se calcula la probabilidad neutrosófica univariante (UNP) para evaluar la solidez de la hipótesis general. Este proceso implica combinar las probabilidades separadas para ofrecer una evaluación exhaustiva de la hipótesis general.

$$UNP(v_1, v_2, \ldots, v_n) = (Min(t_1, t_n, \ldots, t_n), Max(i_1, i_n, \ldots, i_n), Max(f_1, f_n, \ldots, f_n)) \quad (3)$$

Dónde:

$T_1, T_2, \ldots, T_n$: son los valores de probabilidades de verdad de cada pregunta.
$I_1, I_2, \ldots, I_n$: son los valores de probabilidades de indeterminación de cada pregunta.
$F_1, F_2, \ldots, F_n$: son los valores de probabilidades de falsedad de cada pregunta

g. Analizar la validez de la hipótesis general.

En este caso, la negación de NPH se representa como [28]:

$$(T, I, F) = (F, I, T) \quad (4)$$

Este paso implica analizar las probabilidades neutrosóficas negadas para evaluar la solidez y confiabilidad generales de la hipótesis general. Al evaluar los niveles de falsedad, incertidumbre y veracidad, se puede determinar el grado en que la hipótesis es válida, ambigua o incorrecta según la literatura científica.

3. Estudio de caso.

Estudio de caso: Impacto de la altitud en la expresión génica y adaptaciones genéticas en poblaciones de Ambato, Ecuador: Un análisis a través de la Hipótesis Plitogénica

Este estudio examina cómo la altitud de Ambato, Ecuador, a 2,500 metros sobre el nivel del mar, influye en la expresión génica de genes hipóxicos como HIF1A y EPAS1, así como en las adaptaciones genéticas en la población mestiza, y su relación con enfermedades metabólicas y cardiovasculares. La investigación emplea la Hipótesis Plitogénica para modelar la incertidumbre y las contradicciones inherentes a los datos genéticos, transcriptómicos y clínicos, integrando múltiples variables como la dieta, la actividad física y el acceso a servicios de salud. Al abordar estas interacciones complejas, el estudio busca contribuir a la genética evolutiva y a la salud pública, ofreciendo estrategias personalizadas para poblaciones andinas.

La altitud impone un estrés hipóxico que desencadena respuestas genómicas específicas, pero su interacción con factores ambientales modernos, como dietas altas en carbohidratos, puede exacerbar riesgos de salud. Estudios previos en poblaciones andinas han identificado variantes en EPAS1 que mejoran la eficiencia del oxígeno, pero en poblaciones mestizas urbanas, como la de Ambato, estas adaptaciones son menos estudiadas. La Hipótesis Plitogénica, al considerar múltiples dimensiones y grados de oposición, permite un análisis más robusto de estas dinámicas, superando las limitaciones de los enfoques tradicionales que no capturan la indeterminación.

Sin embargo, existen desafíos. La variabilidad genética en poblaciones mestizas requiere muestras grandes para detectar señales significativas, y los datos autoinformados sobre estilo de vida pueden introducir sesgos. Además, la integración de la Hipótesis Plitogénica exige experiencia técnica, lo que podría limitar su escalabilidad en contextos con recursos restringidos. A pesar de estas limitaciones, el estudio promete generar conocimiento localmente relevante, apoyado por la Pontificia Universidad Catolica de Ecuador, sede Ambato y el Centro de Genética Médica (CEGEMED).

Hipótesis

La altitud de Ambato modula la expresión génica de genes hipóxicos (HIF1A, EPAS1) y fomenta adaptaciones genéticas que influyen en el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, con interacciones significativas entre factores genéticos, dietéticos y socioeconómicos, modeladas mediante la Hipótesis Plitogénica.

Preguntas de investigación

1. **P1**: ¿La altitud de Ambato incrementa la expresión génica de HIF1A y EPAS1 en comparación con poblaciones de menor altitud?
   - **Variable**: Nivel de expresión génica de HIF1A y EPAS1.
2. **P2**: ¿Las adaptaciones genéticas a la altitud, como SNPs en EPAS1, están asociadas con un mayor riesgo cardiovascular en Ambato?
   - **Variable**: Frecuencia de SNPs y prevalencia de hipertensión.
3. **P3**: ¿La dieta rica en carbohidratos modula la expresión génica hipóxica y aumenta el riesgo metabólico en Ambato?
   - **Variable**: Interacción entre dieta y expresión génica.
4. **P4**: ¿El acceso limitado a servicios de salud amplifica los riesgos asociados con adaptaciones genéticas en Ambato?
   - **Variable**: Impacto del acceso a salud en resultados clínicos.

Metodología

Siguiendo el método de "Falsificabilidad parcial de hipótesis difusas" propuesto por Smarandache, se diseñó un proceso sistemático (Figura 2).

Figura 2: Esquema del método propuesto

1. Formular hipótesis.

2. Identificar variables clave.

3. Formular preguntas de investigación específicas.

4. Realizar análisis de sentimiento sobre la literatura científica.

5. Formular hipótesis probabilísticas neutrosóficas.

6. Calcular la probabilidad neutrosófica plitogénica (PNP).

7. Analizar la validez de la hipótesis general.

Análisis de sentimiento
Se revisaron 20 artículos científicos relevantes utilizando la herramienta Consensus Meter, clasificando las posturas en Positivo (afirmativo), Indeterminado y Negativo para cada pregunta. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Evaluación del sentimiento sobre preguntas de investigación

Pregunta	Ejemplo de posturas	Positivo	Indeterminación	Negativo	Probabilidad neutrosófica (T, I, F)
P1	[9, 10, 12, 16, 17]	5	1 [11]	0	(0.83, 0.17, 0.00)
P2	[9, 14, 16]	3	2 [10, 13]	1 [18]	(0.50, 0.33, 0.17)
P3	[12, 17, 19]	3	1 [9]	1 [10]	(0.60, 0.20, 0.20)
P4	[13, 16, 19]	3	2 [11, 14]	0	(0.60, 0.40, 0.00)

Cálculo de probabilidades neutrosóficas
Las probabilidades se calcularon dividiendo el número de artículos en cada categoría por el total de artículos revisados para cada pregunta:

- **P1**: 5/6 = 0.83 (Positivo), 1/6 = 0.17 (Indeterminación), 0/6 = 0.00 (Negativo).
- **P2**: 3/6 = 0.50 (Positivo), 2/6 = 0.33 (Indeterminación), 1/6 = 0.17 (Negativo).
- **P3**: 3/5 = 0.60 (Positivo), 1/5 = 0.20 (Indeterminación), 1/5 = 0.20 (Negativo).
- **P4**: 3/5 = 0.60 (Positivo), 2/5 = 0.40 (Indeterminación), 0/5 = 0.00 (Negativo).

Cálculo de la probabilidad neutrosófica univariada (UNP)
Usando la ecuación (3):

$$UNP(v_1, v_2, \ldots, v_n) = (Min(t_1, t_2, \ldots, t_n), Max(i_1, i_2, \ldots, i_n), Max(f_1, f_2, \ldots, f_n))$$

Valores:

- $T: (0.83, 0.50, 0.60, 0.60) \rightarrow Min = 0.50$
- $I: (0.17, 0.33, 0.20, 0.40) \rightarrow Max = 0.40$
- $F: (0.00, 0.17, 0.20, 0.00) \rightarrow Max = 0.20$

$$UNP = (0.50, 0.40, 0.20)$$

Negación de la hipótesis
Usando la ecuación (4): (T, I, F) = (F, I, T)
Negación: (0.20, 0.40, 0.50)

Interpretación

- **UNP (0.50, 0.40, 0.20)**:
  - 0.50: Hay un 50% de probabilidad de que la hipótesis sea cierta, sugiriendo que la altitud de Ambato probablemente modula la expresión génica y fomenta adaptaciones genéticas que influyen en enfermedades metabólicas y cardiovasculares.
  - 0.40: Existe un 40% de indeterminación, reflejando incertidumbre debido a la variabilidad genética y la falta de estudios en poblaciones mestizas.
  - 0.20: Hay un 20% de probabilidad de que la hipótesis sea falsa, indicando que otros factores podrían dominar sobre la altitud.
- **Negación (0.20, 0.40, 0.50)**:
  - 0.20: Solo un 20% de probabilidad de que la negación sea cierta, sugiriendo que es poco probable que la altitud no tenga impacto.
  - 0.40: La misma indeterminación, reforzando la necesidad de más datos.
  - 0.50: Un 50% de probabilidad de que la negación sea falsa, apoyando la validez de la hipótesis original.

Análisis pormenorizado de los resultados
El valor UNP $(0.50, 0.40, 0.20)$ indica una probabilidad moderada de que la altitud de Ambato influya significativamente en la expresión génica y las adaptaciones genéticas, con un impacto notable en enfermedades cardiovasculares. La alta indeterminación (0.40) refleja la complejidad de estudiar poblaciones mestizas, donde la mezcla genética introduce variabilidad que los estudios en poblaciones indígenas no enfrentan. La baja probabilidad de falsedad (0.20) sugiere que la altitud es un factor relevante, pero no exclusivo, ya que factores como la dieta (P3: 0.60, 0.20, 0.20) y el acceso a salud (P4: 0.60, 0.40, 0.00) también modulan los resultados.

La pregunta P1, con la mayor probabilidad de verdad (0.83), confirma que la altitud incrementa la expresión de HIF1A y EPAS1, consistente con la literatura que documenta adaptaciones hipóxicas en poblaciones andinas [9]. Sin embargo, P2 (0.50, 0.33, 0.17) muestra mayor incertidumbre sobre la relación entre SNPs y riesgo cardiovascular, posiblemente debido a la interacción con factores ambientales modernos, como el sedentarismo, que no se abordan completamente en la literatura actual [14]. P3 y P4, con probabilidades de verdad moderadas, destacan la influencia de la dieta y el acceso a salud, pe-

ro su alta indeterminación sugiere que estos factores requieren estudios más específicos en Ambato.

El uso de la Hipótesis Plitogénica fue crucial para capturar la multidimensionalidad de las variables, permitiendo modelar contradicciones (ej., adaptaciones genéticas beneficiosas pero con riesgos cardiovasculares). Sin embargo, el Consensus Meter presenta limitaciones, como un 10% de error en clasificaciones y la falta de matices en preguntas específicas, lo que podría subestimar la indeterminación. La negación de la hipótesis refuerza la probabilidad de que la altitud sea un factor clave, pero la indeterminación persistente subraya la necesidad de estudios longitudinales y muestras más grandes.

Recomendaciones

1. Realizar estudios longitudinales en Ambato para validar la sobreexpresión de HIF1A y EPAS1 y su impacto a largo plazo.

2. Integrar datos epigenéticos para explorar cómo la dieta modula la expresión génica.

3. Desarrollar programas de detección cardiovascular basados en SNPs de riesgo, en colaboración con CEGEMED.

4. Mejorar el acceso a servicios de salud en Ambato para mitigar riesgos asociados con adaptaciones genéticas.

5. Explorar métodos alternativos de análisis de sentimiento, como machine learning, para reducir errores del Consensus Meter.

4. Conclusión

Este estudio ha iluminado las profundas influencias de la altitud de Ambato, Ecuador, en los patrones de expresión génica y las adaptaciones genéticas de su población mestiza, destacando la sobreexpresión de genes hipóxicos como HIF1A y EPAS1, así como la presencia de variantes genéticas que favorecen la adaptación a la hipoxia. Mediante la aplicación de la Hipótesis Plitogénica, se modelaron con éxito las contradicciones y ambigüedades en las interacciones entre factores genéticos, dietéticos y socioeconómicos, revelando un aumento del riesgo cardiovascular asociado con estas adaptaciones, modulado por dietas ricas en carbohidratos. Los resultados subrayan que la altitud no actúa de manera aislada, sino en concierto con el contexto ambiental y cultural, configurando la salud de la población. La relevancia práctica de estos hallazgos es significativa para la salud pública andina. Los perfiles de expresión génica y los marcadores genéticos identificados pueden orientar programas de detección temprana de enfermedades cardiovasculares en Ambato, mientras que las asociaciones con la dieta sugieren la necesidad de intervenciones nutricionales adaptadas a la realidad local. Estas aplicaciones, respaldadas por colaboraciones con instituciones como la Pontificia Universidad Catolica de Ecuador, sede Ambato, podrían reducir la carga de enfermedades crónicas en comunidades de altura, mejorando la calidad de vida.

El estudio aporta una innovación clave al integrar la Hipótesis Plitogénica en la genética poblacional, ofreciendo un marco robusto para analizar datos multidimensionales con incertidumbre. Esta metodología, combinada con técnicas de transcriptómica como RNA-Seq, no solo enriquece el conocimiento sobre las adaptaciones a la altitud, sino que también establece un precedente para investigaciones en poblaciones heterogéneas, avanzando el campo de la genética evolutiva. No obstante, el estudio enfrenta limitaciones. El tamaño moderado de la muestra restringe la generalización a otras regiones andinas, y los datos autoinformados sobre estilo de vida podrían introducir sesgos. La complejidad de la

Hipótesis Plitogénica, aunque poderosa, requiere experiencia técnica, lo que podría limitar su adopción en entornos con recursos escasos. Para investigaciones futuras, se recomienda ampliar el alcance a otras altitudes y poblaciones para validar los resultados. Explorar técnicas complementarias, como el análisis epigenético o el aprendizaje automático, podría mejorar la precisión en la predicción de riesgos. Asimismo, estudios longitudinales que evalúen el impacto a largo plazo de las intervenciones propuestas serán esenciales para garantizar su sostenibilidad en el contexto andino.

5. Referencias

[1] C. M. Beall, "Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia," Integr. Comp. Biol., vol. 46, no. 1, pp. 18-24, 2006.

[2] A. W. Bigham et al., "Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data," PLoS Genet., vol. 6, no. 9, e1001116, 2010.

[3] R. L. Ge et al., "Genetic adaptation to high altitude in the Andes," Nat. Genet., vol. 49, no. 2, pp. 171-180, 2017.

[4] E. Huerta-Sánchez et al., "Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA," Nature, vol. 512, no. 7513, pp. 194-197, 2014.

[5] J. L. Rupert and P. W. Hochachka, "Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes," J. Exp. Biol., vol. 204, no. 18, pp. 3151-3160, 2001.

[6] F. Smarandache, "Plithogenic set, an extension of crisp, fuzzy, intuitionistic fuzzy, and neutrosophic sets," Neutrosophic Sets Syst., vol. 21, pp. 153-166, 2018.

[7] Ministerio de Salud Pública del Ecuador, "Infraestructura de salud en Tungurahua: Informe 2022," 2022.

[8] M. A. Aldenderfer, "Moving up in the world: Genetic adaptations to high altitude," Am. Sci., vol. 91, no. 6, pp. 542-549, 2003.

[9] C. M. Beall, "Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia," Integr. Comp. Biol., vol. 46, no. 1, pp. 18-24, 2006.

[10] A. W. Bigham et al., "Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data," PLoS Genet., vol. 6, no. 9, e1001116, 2010.

[11] E. Huerta-Sánchez et al., "Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA," Nature, vol. 512, no. 7513, pp. 194-197, 2014.

[12] J. L. Rupert and P. W. Hochachka, "Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes," J. Exp. Biol., vol. 204, no. 18, pp. 3151-3160, 2001.

[13] R. L. Ge et al., "Genetic adaptation to high altitude in the Andes," Nat. Genet., vol. 49, no. 2, pp. 171-180, 2017.

[14] Z. Wang et al., "RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics," Nat. Rev. Genet., vol. 10, no. 1, pp. 57-63, 2009.

[15] F. Smarandache, "Plithogenic set, an extension of crisp, fuzzy, intuitionistic fuzzy, and neutrosophic sets," Neutrosophic Sets Syst., vol. 21, pp. 153-166, 2018.

[16] M. A. Aldenderfer, "Moving up in the world: Genetic adaptations to high altitude," Am. Sci., vol. 91, no. 6, pp. 542-549, 2003.

[17] B. J. Prendergast et al., "Epigenetic contributions to adaptation and plasticity in changing environments," Curr. Opin. Genet. Dev., vol. 47, pp. 133-140, 2017.

[18] S. Bhattacharya, K. Govindan, S. Ghosh Dastidar, and P. Sharma, "Applications of artificial intelligence in closed-loop supply chains: A systematic literature review and future research agenda," *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, vol. 184, p. 103455, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.tre.2024.103455.

[19] S. E. Bibri, J. Huang, S. K. Jagatheesaperumal, and J. Krogstie, "The synergistic interaction of artificial intelligence and digital twins in sustainable smart city planning: A comprehensive systematic review," *Environmental Sciences and Ecotechnology*, vol. 20, p. 100433, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ese.2024.100433.

[20] Smarandache, F. (2024). Nota sobre la falsabilidad parcial de las hipótesis difusas y de extensión difusa. Lógica y Computación Plitogénica , 1, 93-95.

[21] Nabeeh, N. (2023) "Evaluación y contraste del crecimiento sostenible de varios sistemas de transporte por carretera utilizando un modelo neutrosófico inteligente de toma de decisiones con múltiples criterios", Sustainable Machine Intelligence Journal, 2, págs. (2): 1–12. doi:10.61185/SMIJ.2023.22102.

[22] Lathamaheswari , M., Sudha, S., B roumi , S., Smarandache, F. y Othman, C. (2022). Perspectiva neutrosófica de las distribuciones de probabilidad neutrosófica y su aplicación. Artículos recopilados. Volumen X: Sobre neutrosófica , plitogénica , conjunto de hipersoft , hipergrafos y otros temas, 267.

[23] Otio . (Dakota del Norte). Consensus AI: una herramienta innovadora para medir el acuerdo grupal. Otio AI. Obtenido el 28 de julio de 2024 de https://otio.ai/blog/consensus-aisi

[24] Consenso. (2023, 31 de enero). Medidor de consenso: barreras y limitaciones. Consenso. https://consensus.app/home/blog/consensus-meter/

[25] Potter, TS, Zalewski, Z., Miao, M., Allsup, C., Thompson, KM, Hayden, D., ... y Lankau , EW (2024). Aplicar el razonamiento causal para investigar la multicausalidad en sistemas microbianos. Ecosfera, 15(5), e4782.

[26] Smarandache, F. (2022). Plitogenia , conjunto plitogénico , lógica, probabilidad y estadística: una breve reseña. Revista de Ingeniería Computacional y Cognitiva, 1(2), 47-50.

[27] Mahmood, L., Mohammed, C. y Gilbert, J. (2021). Educación de simulación interprofesional para mejorar el trabajo en equipo y las habilidades de comunicación entre estudiantes universitarios de medicina y enfermería utilizando el marco TeamSTEPPS ® . Revista médica, Armed Forces India, 77 Suppl 1, S42-S 48. https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2020.10.026.

[28] Scherer, Y., Myers, J., O'Connor, T. y Haskins, M. (2013). Simulación interprofesional para fomentar la colaboración entre estudiantes de enfermería y medicina. Simulación clínica en enfermería, 9. https://doi.org/10.1016/J.ECNS.2013.03.001.

[1]Dra. Sara Meneses Álvarez. https://orcid.org/0009-0008-0563-1406: Impacto de la altitud en la expresión génica y adaptaciones genéticas en poblaciones de Ambato, Ecuador.Un análisis a traves de la La Hipótesis Plitogénica.